

- drug delivery: design, characterization and biological significance [J]. Adv Drug Deliver Rev, 2001, 47(1):113-131
- 2 Agnihotri SA, Mallikarjuna NN, Aminabhavi TM. Recent advances on chitosan-based micro- and nanoparticles in drug delivery [J]. J Controlled Release, 2004, 100(1):5228
- 3 Somoos S, Moreira JN, Fonseca C, *et al.* On the formulation of pH-sensitive long circulation times [J]. Adv Drug Deliver Rev, 2004, 56(7):947-965
- 4 Lis, Lix R, Hou XP. Preparation of sodium alginate-chitosan microcapsules containing drugs and the nature of research [J]. Chin Clin Med, 2002, 3(14):123
- 5 Panyam J, Labhastewar V. Biodegradable nanoparticles for drug and gene delivery to cells and tissue [J]. Adv Drug Deliver Rev, 2003, 55(3):329-347
- 6 Jilek S, Merkle HP, Walter E. DNA-loaded biodegradable microparticles as vaccine delivery systems and their interaction with dendritic cells [J]. Adv Drug Deliver Rev, 2005, 57(3):377-390
- 7 Yes Y, Wang S L, Gao S. The stability of recombinant human epidermal factor in gastric and intestinal juice [J]. Acad J Sec MiliMed Univ, 2003, 24(7):810-811
- 8 Hardin DS. Treatment of short stature and growth hormone deficiency in children with somatotropin (rDNA origin) [J]. Biologics, 2008, 2(4):655-661
- 9 Voskaridou E, Terpos E. Pathogenesis and management of osteoporosis in thalassemia [J]. Pediatr Endocrinol Rev, 2008 (Suppl 1):86-93
- 10 Kokoszko A, Lewiński A, Karbownik - Lewińska M. The role of growth hormone and insulin-like growth factor I in oxidative processes [J]. Endokrynol Pol, 2008, 59(6):496-501
- 11 Suksamran T, Opanasopit P, Rojanarata T, *et al.* Biodegradable alginate microparticles developed by electrohydrodynamic spraying techniques for oral delivery of protein [J]. J Microencapsul, 2009, 26(7):563-570
- 12 Amin WM, Al-Ali MH, Salim NA, *et al.* A new form of intraoral delivery of antifungal drugs for the treatment of denture-induced oral candidosis [J]. Eur J Dent, 2009, 3(4):257-266
- 13 Iqbal Z, Jain N, Jain GK, *et al.* Dental therapeutic systems [J]. Recent Pat Drug Deliv Formul, 2008, 2(1):58-67
- 14 Yang W, Wiederhold NP, Williams RO. Drug delivery strategies for improved azole antifungal action [J]. Expert Opin Drug Deliv, 2008, 5(11):1199-1216
- 15 Nagarwal RC, Pandit JK. Phase transition system; novel oral in-situ gel [J]. Curr Drug Deliv, 2008, 5(4):282-289
- 16 Hamidi M, Azadi A, Rafiei P. Hydrogel nanoparticles in drug delivery [J]. Adv Drug Deliver Rev, 2008, 60(15):1638-1649
- 17 d'Ayala GG, Malinconico M, Laurienzo P. Marine derived polysaccharides for biomedical applications: chemical modification approaches [J]. Molecules, 2008, 13(9):2069-2106
- 18 George M, Abraham TE. Polyionic hydrocolloids for the intestinal delivery of protein drugs: alginate and chitosan-a review [J]. J Control Release, 2006, 114(1):1-14
- 19 Pandey R, Khuller GK. Polymer based drug delivery systems for mycobacterial infections [J]. Curr Drug Deliv, 2004, 1(3):195-201
- 20 Bernkop-Schnürch A. Thiomers: a new generation of mucoadhesive polymers [J]. Adv Drug Deliver Rev, 2005, 57(11):1569-1582

(收稿:2009-12-04)

(修回:2009-12-25)

上皮钙黏蛋白及 α/γ 连环蛋白的表达与垂体腺瘤侵袭性的关系

刘 坤 蒋宇钢

摘 要 目的 探讨 E-cad、 α -cat、 γ -cat 在垂体腺瘤中的表达与侵袭性的关系。方法 采用 SABC 免疫组化方法,检测 E-cad、 α -cat 和 γ -cat 在 27 例侵袭性垂体腺瘤和 18 例非侵袭性垂体腺瘤中的表达,分析 3 者的表达与垂体腺瘤的分泌激素功能情况,有无卒中、坏死和囊性变,肿瘤大小等生物学行为的关系。结果 27 例侵袭性垂体腺瘤中 16 例表现为 E-cad、 α -cat 和 γ -cat 一致性低表达。E-cad、 α -cat 在侵袭性垂体腺瘤和非侵袭性垂体腺瘤之间的表达差异有统计学意义 ($\chi^2 = 8.551$, $P < 0.01$; $\chi^2 = 7.872$, $P < 0.01$)。 γ -cat 在侵袭性垂体腺瘤的表达较非侵袭性垂体腺瘤中表达量低,但差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。E-cad 在无激素分泌功能垂体腺瘤组较有激素分泌功能垂体腺瘤组表达量低,两组之间差异有统计学意义 ($\chi^2 = 5.020$, $P < 0.05$);而 α -cat 和 γ -cat 在两组间的表达无统计学意义 ($P > 0.05$)。 γ -cat 在伴有瘤卒中、坏死、囊性变组较不伴有组表达量低,两组之间差异有统计学意义 ($\chi^2 = 4.294$, $P < 0.05$);而 E-cad 和 α -cat 在两组间的表达无统计学意义 ($P > 0.05$),但两者在高级别垂体腺瘤组中的表达较低级别垂体腺瘤组低,通过单向方差分析,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。结论 E-cad、 α -cat 及 γ -cat 的低表达与垂体腺瘤的侵袭性有关。

关键词 上皮钙黏蛋白 连环蛋白 垂体腺瘤 侵袭性

Expression of E-cadherin and α/γ Catenins and their Relationship with the Invasiveness of Pituitary Adenoma. Liu Kun, Jiang Yugang.

Department of Neurosurgery, Brain Hospital of Hunan Province, Hunan 410007, China

Abstract Objective To explore the relationship between the expression of E-cadherin catenin complex(CCC) and the invasiveness of pituitary adenoma. **Methods** The expression of E-cadherin catenin complex was determined by immunohistochemistry in 45 cases of human pituitary adenomas by random sampling, including invasive adenoma 27 cases, noninvasive adenoma 18 cases. The relativity of their expression with hormone-producing, pituitary apoplexy and necrosis or cystoid change, tumor diameter was analyzed. **Results** The invasive group had a significantly lower expression of E-cad and α -cat than that of noninvasive group($\chi^2 = 8.551$, $P < 0.01$; $\chi^2 = 7.872$, $P < 0.01$). There was no statistical significance for γ -cat expression between the invasive group and noninvasive group ($\chi^2 = 0.359$, $P > 0.05$). Moreover, the expression of E-cad was significantly lower in endocrine inactive group than that in endocrine active group ($\chi^2 = 5.020$, $P < 0.01$). The expression of γ -cat was significantly lower in the group with apoplexy, necrosis and cystis degeneration than that in the group without apoplexy, necrosis and cystis degeneration ($\chi^2 = 4.294$, $P < 0.05$). The expression of E-cad and α -cat was significantly lower in high-grade pituitary adenoma group than that in low-grade pituitary adenoma group ($P < 0.01$). **Conclusion** The reduction expression of E-cad, α -cat and γ -cat is related to invasiveness of pituitary adenoma.

Key words E-cadherin; Catenins; Pituitary adenoma; Invasive

近来有关上皮钙黏蛋白(epithelial cadherin, E-cad)及其连环蛋白(catenin)复合体(cadherin catenin complex, CCC)与垂体腺瘤发生和发展越来越受到关注。本实验通过免疫组化的方法,结合影像资料,检测垂体腺瘤中 E-cad、 α -cat 和 γ -cat 的表达情况,初步阐明在侵袭性垂体腺瘤的发展过程中的作用,并为其治疗提供参考资料。

材料与方法

1. 材料:垂体腺瘤 45 例,男性 20 例,女性 25 例,年龄 14 ~ 66 岁,平均年龄 38.2 岁。均自 2002 年 1 月 ~ 2007 年 1 月我们医院 557 例垂体腺瘤中随机抽取并分类,术前均有 MRI 诊断和激素测定,且未经过相关其他治疗(放疗、化疗等),全部病例均经手术切除肿瘤,并经病理证实。

2. 方法:兔抗人 E-cad、 α -cat、 γ -cat 单克隆抗体以及染色试剂盒均为武汉博士德生物技术有限公司产品。采用免疫组化 SABC 法。以阳性对照参考已知阳性切片,阴性空白对照以 PBS 缓冲液代替一抗。

3. 侵袭性垂体腺瘤判定标准:参考 Cottier 等^[1]提出的判定标准,侵袭性垂体腺瘤判定为垂体腺瘤生长突破其包膜并侵犯邻近的硬脑膜、视神经、骨质、海绵窦等结构时称为侵袭性垂体腺瘤,其主要标准海绵窦段颈内动脉(ICA)被肿瘤包绕 $\geq 67\%$ 。

4. 瘤体大小判定标准:参照 Hardy^[2]的垂体腺瘤分级标准,1 级:肿瘤直径 ≤ 1 cm;2 级:肿瘤向鞍上 1cm,充填了鞍上池;3 级:肿瘤向鞍上 1 ~ 2cm,使第 3 脑室上抬;4 级:肿瘤向鞍上 2 ~ 3cm,充填了第 3 脑室前部;5 级:肿瘤向鞍上 > 3 cm,达侧脑室孟氏孔,常合并梗阻性脑积水。1 级为微腺瘤,2 ~ 3 级为大腺瘤,4 ~ 5 级为巨大腺瘤。

5. 免疫组化染色结果判定^[3]: E-cad、 α -cat 和 γ -cat 的阳性染色标准为细胞膜和(或)细胞质出现红色颗粒。选取阳性细胞数较多的区域随意检测 5 个高倍视野($\times 400$),分析

阳性细胞数占总细胞数的百分比,据此将 3 者的表达按 5 级评分为:(-):未发现;(+):1% ~ 20%;(++):21% ~ 50%;(+++):51% ~ 80%;(++++): $> 80\%$ 。阳性细胞数 $\leq 50\%$ 为低表达, $\geq 51\%$ 为高表达。若出现细胞强阳性染色(++++),提示肿瘤无侵袭性;相反,若免疫组织化学染色特异性蛋白质表达减少(+ ~ +++)、甚至消失(-),则提示肿瘤有不同程度的侵袭性。

6. 统计学处理:数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS13.0 for Windows XP 版软件包进行统计学处理。分析 E-cad、 α -cat 和 γ -cat 的表达与垂体腺瘤的侵袭性、垂体腺瘤激素分泌功能、是否伴有瘤卒中、坏死、囊性变等生物学行为的关系采用 χ^2 检验。对 3 者的表达水平与垂体腺瘤各级别之间的关系采用单向方差分析。

结 果

1. 临床特征:本组 45 例垂体腺瘤患者中,侵袭性垂体腺瘤 27 例,其中 14 例有功能性,7 例有瘤内卒中、坏死、囊性变。非侵袭性垂体腺瘤 18 例,其中 8 例有功能性,3 例有瘤内卒中、坏死、囊性变。微腺瘤 2 例,均为 1 级垂体腺瘤;大腺瘤 25 例,其中 2 级垂体腺瘤 16 例;3 级垂体腺瘤 9 例;巨大腺瘤 18 例,其中 4 级垂体腺瘤 10 例;5 级垂体腺瘤 8 例。

2. E-cad、 α -cat 和 γ -cat 在垂体腺瘤中的表达:由表 1 可见,27 例侵袭性垂体腺瘤中 E-cad、 α -cat 和 γ -cat 的低表达分别有 22 例、19 例和 16 例,其中 E-cad、 α -cat 和 γ -cat 有 16 例表现为一致性低表达;而另外 11 例表现为 E-cad、 α -cat 和 γ -cat 高、低表达特征无一致性。其中 E-cad 在侵袭性垂体腺瘤和非侵袭性垂体腺瘤之间的表达有高度显著差异性,有统计学意义(χ^2 值 = 8.551, $P < 0.01$);同样 α -cat 在两者间的表达有高度显著差异性,有

统计学意义(χ^2 值 = 7.872, $P < 0.01$);但是 γ -cat 在侵袭性垂体腺瘤的表达较非侵袭性垂体腺瘤中表达量低,但差异无统计学意义(χ^2 值 = 0.843, $P > 0.05$)。

表 1 侵袭性和非侵袭性垂体腺瘤中 E-cad、 α -cat 和 γ -cat 的表达(n)

组别	n	E-cad		χ^2	P	α -cat		χ^2	P	γ -cat		χ^2	P
		$\leq ++$	$\geq +++$			$\leq ++$	$\geq +++$			$\leq ++$	$\geq +++$		
侵袭组	27	22	5			19	8			16	9		
非侵袭组	18	7	11	8.551	0.003	5	13	7.872	0.005	9	9	0.843	0.359

3. E-cad、 α -cat 和 γ -cat 的表达与垂体腺瘤临床病理特征的关系:由表 2 可见, E-cad 在无功能性组较有功能性组表达量低,两组之间有显著差异性,具有统计学意义(χ^2 值 = 5.020, $P < 0.05$);而 α -cat 和 γ -cat 在两组间的表达差异无统计学意义(两者均为 $P > 0.05$)。

表 2 垂体腺瘤临床病理特征与 E-cad、 α -cat 和 γ -cat 的表达关系(n)

分泌功能	n	E-cad		χ^2	P	α -cat		χ^2	P	γ -cat		χ^2	P
		$\leq ++$	$\geq +++$			$\leq ++$	$\geq +++$			$\leq ++$	$\geq +++$		
有	23	10	13			12	11			11	12		
无	22	15	7	5.020	0.025	16	6	2.021	0.155	10	12	0.025	0.873

由表 3 可见 γ -cat 在伴有瘤卒中、坏死、囊性变组较不伴有组表达量低,两组之间差异有统计学意义(χ^2 值 = 4.294, $P < 0.05$);而 E-cad 和 α -cat 在两组间的表达无统计学意义(两者均为 $P > 0.05$)。

表 3 垂体腺瘤临床病理特征与 E-cad、 α -cat 和 γ -cat 的表达关系(n)

卒中、坏死、 囊性变	n	E-cad		χ^2	P	α -cat		χ^2	P	γ -cat		χ^2	P
		$\leq ++$	$\geq +++$			$\leq ++$	$\geq +++$			$\leq ++$	$\geq +++$		
有	10	6	4			6	4			8	2		
无	35	19	16	0.103	0.748	18	17	0.230	0.632	15	20	4.294	0.038

4. 各级别垂体腺瘤中 E-cad、 α -cat 和 γ -cat 的关系:由表 4 可见,不同级别侵袭性垂体腺瘤中有 E-cad 表达,通过单向方差分析, E-cad 在各级别垂体腺瘤组中多重比较 $F = 1787.88$, $P < 0.01$,表明存在组间高度显著差异。由表 5 可见,不同级别侵袭性垂体腺瘤中有 α -cat 表达,通过单向方差分析, α -cat 在各级别垂体腺瘤组中多重比较 $F = 1392.607$, $P < 0.01$,表明存在组间高度显著差异。由表 6 可见,不同级别侵袭性垂体腺瘤中均有 γ -cat 表达,通过单向方差分析, γ -cat 在各级别垂体腺瘤组中多重比较 $F = 1.085$, $P > 0.05$,表明组间比较差异无统计学意义。

表 4 不同级别垂体腺瘤中 E-cad 的表达(n)

肿瘤分级	n	A	F	P
1 级	2	95.45 $\pm$ 1.26		
2 级	16	75.95 $\pm$ 2.55		
3 级	9	46.49 $\pm$ 2.34	1787.88	0.000 *
4 级	10	26.15 $\pm$ 2.15		
5 级	8	5.31 $\pm$ 1.55		

* 表示各级别垂体腺瘤中 E-cad 表达的比较有高度显著差异性

表 5 不同级别垂体腺瘤中 α -cat 的表达(n)

肿瘤分级	n	A	F	P
1 级	2	94.26 $\pm$ 0.54		
2 级	16	74.67 $\pm$ 2.02		
3 级	9	39.25 $\pm$ 2.49	1392.607	0.000 *
4 级	10	28.34 $\pm$ 2.02		
5 级	8	9.48 $\pm$ 1.51		

* 表示各级别垂体腺瘤中 E-cad 表达的比较有高度显著差异性

表 6 不同级别垂体腺瘤中 γ -cat 的表达(n)

肿瘤分级	n	A	F	P
1 级	2	52.07 $\pm$ 3.10		
2 级	16	49.31 $\pm$ 5.91		
3 级	9	52.60 $\pm$ 4.11	1.085	0.377
4 级	10	48.04 $\pm$ 2.83		
5 级	8	48.00 $\pm$ 3.58		

A 为 E-cad 阳性表达的细胞数占总细胞数的百分比; F 为各组均数多重比较后的 F 值

讨 论

侵袭性垂体腺瘤介于非侵袭性垂体腺瘤和垂体瘤之间。垂体腺瘤的侵袭机制尚不明确。E-cad 是一种分布于上皮细胞的钙黏附蛋白,通过连接 α -cat、 β -cat、 γ -cat 及 P120CTN 形成复合体 CCC。E-cad 在人类正常上皮总是均匀稳定地在细胞边缘区显示强阳性表达,而在多数肿瘤组织中相对于正常

组织呈低表达、不均匀表达、甚至表达缺失,并且表达强度随肿瘤分化程度降低而下降^[4]。CCC 与垂体腺瘤发生发展越来越受到关注,尤其是生长激素垂体腺瘤和泌乳素垂体腺瘤;且其表达水平与垂体腺瘤的侵袭生长相关。本研究试图通过免疫组织化学方法探讨 E-cad 与 α -cat 和 γ -cat 的表达与垂体腺瘤侵袭性的关系,为客观判定垂体腺瘤的侵袭性提供依据。

1. 本研究发现 E-cad、 α -cat 在侵袭性垂体腺瘤较非侵袭性垂体腺瘤明显低表达,各两组间高度差异性说明有统计学意义($P < 0.01$),提示 E-cad、 α -cat 的低表达与垂体腺瘤的侵袭性密切相关,这与 Qu 等^[3]的研究结果一致。但 Kawamoto 等^[5]报道,E-cad 表达在 6 例侵袭性垂体腺瘤和 24 例非侵袭性垂体腺瘤间差异无显著性,国内尚未见类似报道。本次实验结果显示,侵袭性垂体腺瘤组 E-cad 的表达显著低于非侵袭性组,说明其表达下调导致细胞间黏附力的下降可能促进了肿瘤侵袭的发生和进展。这与 Wang 等^[6]的研究结果一致。同时我们也注意到少数侵袭性腺瘤的 E-cad 仍呈强阳性表达,可能的解释是 E-cad 仅仅是 CCC 三联黏附系统的组成之一,若其余两者出现功能异常,即使 E-cad 表达正常,但其介导的黏附功能也同样受影响。 γ -cat 在侵袭性垂体腺瘤较非侵袭性垂体腺瘤表达量低,但两组间差异无统计学意义。

本研究 and Kawamoto 的结果不同可能与他们研究的样本例数偏少有关。Qian 等^[7]的研究范围局限于垂体泌乳素腺瘤,结果显示,E-cad 的低表达与垂体泌乳素腺瘤侵袭性关系密切。本研究显示,E-cad 的低表达不仅存在于侵袭性垂体泌乳素腺瘤中,而是普遍存在于各种类型的垂体侵袭性腺瘤中。同时我们也注意到 27 例侵袭性垂体瘤中 16 例表现为 E-cad、 α -cat 和 γ -cat 一致性低表达,11 例无一致性表达,提示其侵袭性不仅与 E-cad 的表达有关系,而且与 α -cat、 γ -cat 的表达也有关系,因此垂体腺瘤的侵袭性与 CCC 的表达异常有关。有研究揭示 CCC 的失活可能有 3 种机制^[8]:①连环蛋白缺失;②E-cad 蛋白的下调和基因突变;③连环蛋白的生化修饰,如 γ -cat 的磷酸化。因此,CCC 中即使 E-cad 表达正常,而 α -cat 和 γ -cat 等的基因突变或表达异常,可导致 CCC 无法发挥其正常功能。

2. 本研究显示,E-cad 在无功能垂体腺瘤组较功能性垂体腺瘤组表达低,两组间有高度显著差异,具有统计学意义($P < 0.01$),推测 E-cad 低表达可

能影响了垂体腺瘤细胞的分化。无功能垂体腺瘤分化程度较低或来源于未分化的细胞,电镜虽可见少量分泌颗粒,但不能形成有生物效应的激素^[9]。近来研究表明,E-cad 可通过调节某些细胞生长因子活性参与细胞接触依赖和密度依赖的生长调控,对肿瘤细胞生长调节表现为双向性,既可促进也可抑制^[9]。与 Nishioka 等^[10]的研究结果一致:E-cad 的低表达有可能参与生长激素分泌性垂体腺瘤的生长激素低水平分泌。这意味着 CCC 的表达不仅与垂体腺瘤的侵袭性关系密切,还可能参与垂体腺瘤激素异常分泌的调节机制。

3. 本研究结果显示, γ -cat 在伴有瘤卒中、坏死、囊性变组较不伴有组表达量低,显示瘤卒中、坏死、囊性变与垂体腺瘤的侵袭性密切相关($P < 0.05$),也间接提示 γ -cat 与垂体腺瘤的侵袭性有关,CCC 的表达降低可能是垂体腺瘤侵袭机制之一, γ -cat 在垂体腺瘤细胞的黏附中仍然在发挥重要作用;同时 γ -cat 的表达与 β -cat 在 Qu 等研究 78 例垂体腺瘤的结果相似^[3],后者在 17 例伴有瘤卒中、坏死、囊性变组中有 13 例出现 γ -cat 的低表达($P < 0.05$)。这可能与 γ -cat 与 β -cat 在 CCC 中为相似结构有关,但其具体机制还有待于进一步研究。

4. 本研究结果显示,E-cad 和 α -cat 的表达在高级别垂体腺瘤组较低级别垂体腺瘤组低,利用单向方差分析得出各级别垂体腺瘤比较有统计学意义($P < 0.01$),提示 E-cad 和 α -cat 表达降低在一定程度上促进垂体腺瘤细胞增生,而 γ -cat 表达水平与其对应的阳性细胞数占总细胞数的百分比(A)无显著关系($P > 0.05$),无统计学意义。可能的机制是 CCC 中 γ -cat 的酪氨酸磷酸化后即与 CCC 分离,部分 γ -cat 进入核内,E-cad 和 α -cat 与转录调控因子结合,使这些因子失去调控基因转录的作用,导致与细胞增生有关的基因转录,使细胞过度增生。这可能是垂体腺瘤临床侵袭性随肿瘤体积增大而增高的分子生物学机制之一。Meij 等^[11]报道 354 例垂体腺瘤患者,依据术中取硬脑膜组织做病理检查,发现肿瘤越大肿瘤细胞浸润硬脑膜的发生率越高,其中直径 ≤ 1 cm 的垂体微腺瘤硬脑膜受侵发生率为 24%,直径 > 4 cm 的垂体腺瘤高达 70%。有学者将 3~5 级垂体腺瘤归为侵袭性腺瘤,这也提示 E-cad 和 α -cat 的低表达与垂体瘤的侵袭性相关。

因此,本研究结果表明 CCC 的异常表达与垂体腺瘤侵袭性有关,说明 E-cad、 α -cat 和 γ -cat 表达

下调导致细胞间黏附力的下降可能促进了垂体腺瘤侵袭的发生和进展,有望成为垂体腺瘤的诊断指标,更好地指导临床垂体腺瘤的治疗和随访。 α -cat 和 γ -cat 等的基因突变或表达异常,也可导致 E-cad 无法发挥其正常功能,进一步的研究应对侵袭性垂体腺瘤不同类型的侵袭机制进行分类研究,影响 CCC 在不同类型垂体腺瘤表达不同的机制,以及如何使 E-cad、 α -cat 和 γ -cat 在垂体腺瘤中重新表达,则需进一步的研究。

参考文献

- 1 Cottier JP, Destrieux C, Brunereau L, *et al.* Cavernous sinus invasion by pituitary adenoma: MR imaging[J]. Radiology, 2000, 215:463-469
- 2 Hardy J, Vezina JL. Transsphenoidal neurosurgery of intracranial neoplasm[J]. Adv Neurol, 1976, 15:261-273
- 3 Qu Qiu-yi, Zhang Qiu-hang, Wang Xing-yu. Expression of E-cadherin complex and invasiveness of pituitary adenoma[J]. Chin J Otorhinolaryngol Head Neck Surg, 2006, 41(6):433-436
- 4 Vieirajo JR, Cukiert A, Liberman B. Magnetic resonance imaging of cavernous sinus invasion by pituitary adenoma diagnostic criteria and surgical findings [J]. Arq Neuropsiquiatr, 2004, 62(2): 437-443

- 5 Kawamoto H, Mizoue T, Arita K, *et al.* Expression of epithelial cadherin and cavernous sinus invasion in human pituitary adenomas[J]. J Neurooncol, 1997, 34: 105-109
- 6 Wang Zhen, Lü Chang-hong, Si Hai-peng, *et al.* Expression of E-cadherin and nm23 and the in correlation with biological behavior in pituitary adenomas[J]. J Clin Exp Pathol, 2005, 20(3):339-341
- 7 Qian ZR, Li CC, Yamasaki H, *et al.* Role of E-cadherin, alpha-, Beta-, and gamma-catenins and p120 (cell adhesion molecules) in prolactinoma behavior[J]. Mod Pathol, 2002, 15:1357-1365
- 8 Shiozaki H, Oka H, Inoue M, *et al.* E-cadherin mediated adhesion system cancer cells[J]. Cancer, 1996, 77:1605-1606
- 9 Takahashi K, Suzuki H. Density-dependent inhibition of growth involves prevention of EGF receptor activation by E-cadherin mediated cell-cell adhesion [J]. Exp Cell Res, 1996, 226(1):214-222
- 10 Nishioka H, Haraoka J, Akada K. Fibrous bodies are associated with lower GH production and decreased expression of E-cadherin in GH producing pituitary adenomas [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2003, 59:768-772
- 11 Meij BP, Lopes MB, Ellegala DB, *et al.* The long-term significance of microscopic dural invasion in 354 patients with pituitary adenomas treated with transsphenoidal surgery[J]. J Neurosurg, 2002, 96:195-208

(收稿:2009-08-11)

(修回:2009-12-29)

不同胰岛素促泌剂对胰岛 β 细胞凋亡的影响

王庆美 季虹 荣海钦 孙海玲 黄丽芳

摘要 **目的** 研究胰岛素促泌剂在大鼠胰岛素瘤细胞 INS-1 凋亡中的作用。**方法** 细胞采用大鼠胰岛素瘤细胞株 INS-1,实验分 5 组:A 组:格列苯脲(根据药物浓度分 3 个亚组 A1:10 μ mol/L、A2:1 μ mol/L、A3:0.1 μ mol/L);B 组:格列美脲(3 个亚组 B1:10 μ mol/L、B2:1 μ mol/L、B3:0.1 μ mol/L);C 组:瑞格列奈(3 个亚组 C1:1 μ mol/L、C2:0.1 μ mol/L、C3:0.01 μ mol/L);D:阴性对照组(加等量培养基);E:空白对照组(加等量最高浓度药物溶剂)。各组药物分别干预 4h、24h、96h 后,观察细胞形态学变化,MTT 法检测细胞增生情况,琼脂糖凝胶电泳检测 DNA Ladder 凋亡条带、TUNEL 分析细胞凋亡率,收集细胞培养上清液测定基础和含糖刺激后胰岛素分泌量。**结果** 与阴性对照组相比,空白对照组对细胞凋亡无影响($P>0.05$),药物干预 4h,格列本脲(A3、A2、A1)、格列美脲(B2、B1)分别使细胞凋亡率增加了 2.21、2.5、2.71、2.57 倍($P<0.05$),格列美脲(B3)及瑞格列奈对细胞凋亡率无影响($P>0.05$);药物干预 24h,格列本脲(A3、A2、A1)、格列美脲(B3、B2、B1)、瑞格列奈(C2、C1)分别使细胞凋亡率增加了 2.35、2.71、2.94、1.71、1.88、2.35、1.53、1.94 倍($P<0.05$),瑞格列奈(C3)对细胞凋亡率无影响($P>0.05$);药物干预 4 天,格列本脲(A3、A2、A1)、格列美脲(B3、B2、B1)、瑞格列奈(C3、C2、C1)分别使细胞凋亡率增加 3.7、4.5、8.35、3.2、3.8、7、2.8、3.6、4.5 倍($P<0.05$)。组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 胰岛素促泌剂可以引起胰岛 β 细胞的凋亡,且其促凋亡的作用呈时间-剂量依赖性增加,说明胰岛素促泌剂在胰岛 β 细胞凋亡中的作用,可为胰岛 β 细胞凋亡的机制提供依据,指导 2 型糖尿病患者合理用药。

关键词 胰岛素促泌剂 INS-1 细胞 凋亡

The Effect of Insulin Secretagogues on Apoptosis of Pancreatic Beta Cells INS-1. Wang Qingmei, Ji Hong, Rong Haiqin, *et al.* Depart-

作者单位:250062 济南,山东省内分泌与代谢病研究所

通讯作者:荣海钦,电子信箱:haiqinrong@126.com